

(12) NACH DEM VERT... ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
27. Mai 2004 (27.05.2004)

PCT

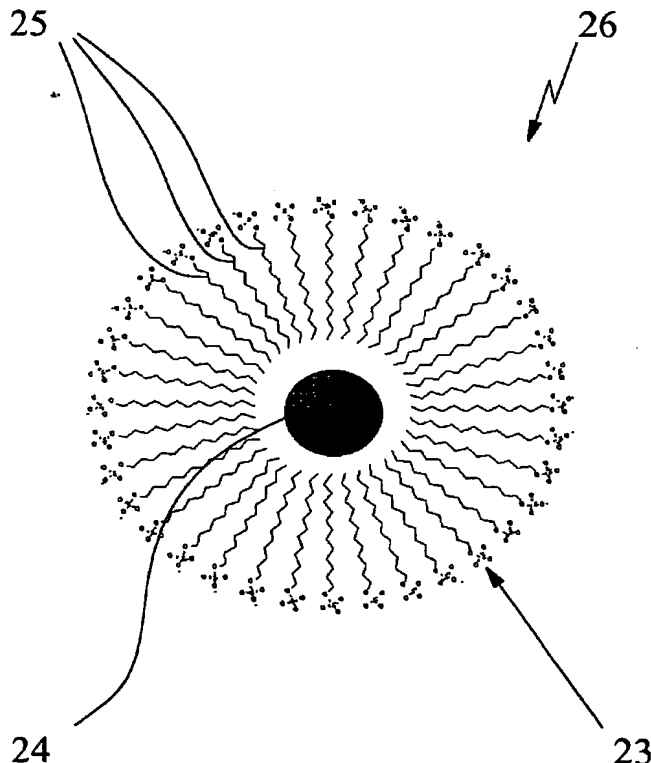
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/043425 A1

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/00, 9/107, 9/51</p> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/010566</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 23. September 2003 (23.09.2003)</p> <p>(25) Einreichungssprache: Deutsch</p> <p>(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch</p> <p>(30) Angaben zur Priorität:<br/>102 53 326.1 14. November 2002 (14.11.2002) DE<br/>102 54 801.3 22. November 2002 (22.11.2002) DE</p> | <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): UNIVERSITÄT DUISBURG-ESSEN [DE/DE]; Universitätsstrasse 2, 45141 Essen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und<br/>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMID, Günter [DE/DE]; Klippe 39b, 42555 Velbert (DE). KIPKE, Sandra [DE/DE]; Florastrasse 39, 45131 Essen (DE).</p> <p>(74) Anwalt: GESTHUYSEN, VON ROHR &amp; EGGERT; Huyssenallee 100, 45128 Essen (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: IMPLANT, THERAPEUTIC AGENT AND MICELLE

(54) Bezeichnung: IMPLANTAT, THERAPEUTISCHES MITTEL UND MICELLE



(57) Abstract: The invention relates to an implant, a therapeutic agent, the use of micelles, which are formed from both surfactants as well as active substance molecules, and to a micelle. In order to achieve a defined delivery behavior through pores of a diffusion element, the active substance molecules are covered with surfactants.

(57) Zusammenfassung: Es werden ein Implantat, ein therapeutisches Mittel, eine Verwendung von aus Tensiden und Wirkstoffmolekülen gebildeten Micellen und eine Micelle vorgeschlagen. Um ein definiertes Abgabeverhalten durch Poren eines Durchlasselements zu erreichen, sind die Wirkstoffmoleküle mit Tensiden umhüllt.



MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

- (84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

### **Implantat, therapeutisches Mittel und Micelle**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Implantat gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1, ein therapeutisches Mittel gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 19, eine Verwendung von aus Tensiden und Wirkstoffmolekülen gebildeten Micellen und eine Micelle.

Hier ist unter dem Begriff "Implantat" zunächst im engeren Sinne ein in den Körper eines Tieres oder eines Menschen zumindest vorübergehend einzusetzendes Element zu verstehen, das beispielsweise ausschließlich therapeutische Funktionen aber auch Stütz- und/oder Gelenkfunktionen ausüben kann. Im weiteren Sinne sind hierunter jedoch auch mit dem Körper von außen, insbesondere vorübergehend in Kontakt bringbare Elemente o. dgl. zu verstehen.

Unter dem Begriff "therapeutisches Mittel" bzw. "Wirkstoff" sind hier insbesondere Arzneimittel bzw. Pharmazeutika einerseits und Heilmittel und sonstige, dem menschlichen oder tierischen Körper zuzuführende Stoffe andererseits zu verstehen. Insbesondere kommen auch alle in der EP 0 875 218 A2 genannten, dort als "medication" bezeichneten therapeutischen Mittel bzw. Rezeptoragonisten, Rezeptorantagonisten, Enzyminhibitoren, Neurotransmitter, Zytostatika, Antibiotika, Hormone, Vitamine, Stoffwechselsubstrate, Antimetabolite, Diuretika und dergleichen als therapeutisches Mittel in Betracht.

Mit dem Begriff "Micelle" werden hier im engeren Sinn diejenigen Aggregate bezeichnet, die sich aus sich Tensid-Molekülen in wäßrigen Lösungen oberhalb einer bestimmten Temperatur und einer charakteristischen Konzentration – der sogenannten kritischen Micelle-Bildungskonzentration – bilden. Im weiteren Sinne versteht man hierunter durch Assoziation gebildete Aggregate von gelösten Molekülen. Insbesondere handelt es sich um thermodynamisch stabile Assoziationskolloide grenzflächenaktiver Stoffe, bei denen die hydrophoben Reste der Monomeren im Inneren der Aggregate liegen und durch hydrophobe Wechselwirkung zusammengehalten werden; die hydrophilen Gruppen sind dem Wasser zugewandt und vermitteln durch Solvation die Löslichkeit des Kolloids. Insbesondere haben die Micellen charakteristische Aggregationszahlen mit einer meist nur geringen Verteilungsbreite.

Die DE 199 48 783 A1, die den Ausgangspunkt der vorliegenden Erfindung bildet, offenbart ein Implantat mit einem Aufnahmeraum für ein therapeutisches Mittel, das durch ein Durchlaßelement aus dem Aufnahmeraum entweichen kann. Zur genauen Dosierung wird als Durchlaßelement ein offenporiges Diffusionselement, insbesondere aus anodisch oxidiertem Aluminiumoxid, vorgeschlagen, wobei die Porenwandungen zur Steuerung der Diffusion chemisch modifiziert sein können.

Wenn ein therapeutisches Mittel mit sehr kleinen Wirkstoffmolekülen mit Durchmessern, die wesentlich geringer als die Porendurchmesser sind, verwendet werden, kann eine quasi freie Strömung der Wirkstoffmoleküle durch die Poren des Durchlaßelements erfolgen. Eine genaue Steuerung der Freisetzung des therapeutischen Mittels bzw. der Wirkstoffmoleküle des therapeutischen Mittels ist dann nicht mehr möglich.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Implantat, ein therapeutisches Mittel, eine Verwendung von aus Tensiden und Wirkstoffmolekülen gebildeten Micellen und ein Micelle anzugeben, die eine sehr genaue, vorzugsweise druckunabhängige Abgabe von insbesondere sehr kleinen Wirkstoffmolekülen eines therapeutischen Mittels durch gegenüber den Wirkstoffmolekülen wesentlich größere Poren ermöglichen, wobei insbesondere auch eine sehr genaue Dosierung bei kleinsten Mengen erreichbar ist.

Die obige Aufgabe wird durch ein Implantat gemäß Anspruch 1, ein therapeutisches Mittel gemäß Anspruch 19, eine Verwendung gemäß Anspruch 25 oder eine Micelle gemäß Anspruch 28 gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen sind Gegenstand der Unteransprüche.

Eine grundlegende Idee der vorliegenden Erfindung liegt darin, Wirkstoffmoleküle des therapeutischen Mittels mit einer insbesondere molekularen Hülle, vorzugsweise aus Tensiden, insbesondere unter Bildung von Micellen, zu versehen, um die Größe, insbesondere den Durchmesser zu vergrößern und dadurch eine besser dosierbare Abgabe durch Poren zu ermöglichen.

Je nach gewünschtem Abgabeverhalten weisen die Hüllen bzw. Micellen eine zumindest im wesentlichen einheitliche Größe und/oder Form oder alternativ eine bedarfsgemäß variierende Größe und/oder Form auf.

- 5      Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform sind die Hüllen bzw. Micellen zumindest im wesentlichen kugelförmig ausgebildet.

10      Vorzugsweise beträgt der Durchmesser der Hüllen bzw. Micellen ohne Hydrathülle etwa 1 % bis 30 %, insbesondere 2 % bis 20 %, ganz bevorzugt nur bis 10 %, und mit Hydrathülle etwa 10 % bis 50 %, insbesondere 20 % bis 40 %, des mittleren Porendurchmessers. So ergibt sich ein Abgabeverhalten, das im wesentlichen durch Diffusion und nicht durch eine druckabhängige freie Strömung durch die Poren geprägt ist.

- 15      Nachfolgend wird die vorliegende Erfindung anhand der Zeichnung bevorzugter Ausführungsbeispiele näher erläutert. Es zeigt:

- 20      Fig. 1      eine schematische Schnittdarstellung eines vorschlagsgemäßen Implantats;
- 25      Fig. 2      eine schematische Schnittdarstellung einer Pore eines beidseitig abgestützten Durchlaßelements des Implantats gemäß Fig. 1;
- 30      Fig. 3      eine schematische Darstellung eines mit einer Hülle versehenen Wirkstoffmoleküls;
- 35      Fig. 4      eine schematische Schnittdarstellung eines vorschlagsgemäßen Implantats gemäß einer anderen Ausführungsvariante; und
- 30      Fig. 5      ein Meßdiagramm.

35      Fig. 1 zeigt in schematischer Schnittdarstellung ein Implantat 1. Das Implantat 1 weist einen Aufnahmeraum 2 zur Aufnahme eines therapeutischen Mittels 3 auf. Hinsichtlich des therapeutischen Mittels 3 wird auf die eingangsseitige Definition verwiesen.

Das Implantat 1 weist mindestens eine Durchlaßöffnung 4 auf, der mindestens ein Durchlaßelement 5 zugeordnet ist, das anhand Fig. 2 näher erläutert wird.

5 Das Durchlaßelement 5 ist für das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens einen Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3 durchlässig. Hierzu ist das Durchlaßelement 5 vorzugsweise offenporig ausgebildet. Das Durchlaßelement 5 weist eine Vielzahl von Poren 6 auf, durch die das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens ein Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3 aus dem Aufnahmeraum 2 hindurch nach außen treten, insbesondere nur diffundieren,  
10 kann.

Vorzugsweise beträgt die Flächendichte der Poren 6 etwa  $10^8$  bis  $10^{11}/\text{cm}^2$ . Der mittlere Porendurchmesser beträgt vorzugsweise maximal 500 nm, insbesondere 250 nm bis 20 nm.

15 Das Durchlaßelement 5 weist eine geringe Dicke von insbesondere weniger als 100  $\mu\text{m}$ , insbesondere etwa 50 bis 70  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise mindestens 5  $\mu\text{m}$ , auf. Dementsprechend ergibt sich ein verhältnismäßig geringer Diffusions- bzw. Durchtrittswiderstand für das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens  
20 einen Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3.

Das Durchlaßelement 5 besteht vorzugsweise zumindest im wesentlichen aus Aluminiumoxid, das insbesondere elektrolytisch abgeschieden bzw. gebildet wird. Jedoch ist das Material für das Durchlaßelement 5 nicht auf Aluminiumoxid beschränkt, sondern darüber hinaus sind generell alle sogenannten  
25 Ventilmetalloxide und Magnesiumoxid einsetzbar. Neben diesen Oxiden sind generell auch keramische Materialien oder sonstige Materialien geeignet, die eine entsprechende oder andersartige Porenbildung – beispielsweise durch Laserstrahlen – aufweisen bzw. ermöglichen.

30 Das Durchlaßelement 5 ist vorzugsweise von mindestens einem, beispielsweise gitterartig ausgebildeten Halteelement 8 auf wenigstens einer Seite abgestützt. Fig. 2 zeigt eine Ausführungsalternative, bei der das Durchlaßelement 5 beidseitig von einem Halteelement 8 abgestützt ist, also zwischen zwei Halte-  
35 elementen 8 gehalten ist.

Beim Darstellungsbeispiel gemäß Fig. 1 weist das Implantat 1 eine zweite Öffnung 4 auf, die vorzugsweise am anderen, hier linken Ende bzw. gegenüberliegend der ersten Öffnung 4 angeordnet ist. Dieser zweiten Durchlaßöffnung 4 ist vorzugsweise ebenfalls ein Durchlaßelement 5 gemäß der voranstehenden Beschreibung zugeordnet, so daß ein Stoffaustausch zwischen dem Aufnahme-  
5 raum 2 des Implantats 1 und dem das Implantat 1 umgebenden Außenraum ebenfalls nur durch das Durchlaßelement 5 hindurch möglich ist.

Beim Darstellungsbeispiel gemäß Fig. 1 ist der zweiten Durchlaßöffnung 4 lediglich ein einziges Durchlaßelement 5 zugeordnet, das entsprechend der Darstellung in Fig. 2 beidseitig von Halteelementen 8 abgestützt ist.

Auf der anderen Seite, bei der ersten Öffnung 4 sind demgegenüber als Ausführungsalternative die zwei Durchlaßelemente 5 durch einen vorzugsweise ringförmigen Abstandhalter 9 voneinander beabstandet gehalten.

Wie Fig. 1 zu entnehmen ist, weist das Implantat 1 ein hier im wesentlichen kolbenartig ausgebildetes Wandelement 10 auf, das den Aufnahme-  
20 raum 2 in einen ersten Raumabschnitt 11 und einen zweiten Raumabschnitt 12 unterteilt, wobei der erste Raumabschnitt 11 mit der ersten bzw. einer Durchlaßöffnung 4 in Verbindung steht und der zweite Raumabschnitt 12 mit der zweiten bzw. einer anderen Durchlaßöffnung 4 in Verbindung steht. Das Wandelement 10 ist hier kolbenartig verschieblich in den Aufnahme-  
25 raum 2 eingebaut. Jedoch kommt beispielsweise auch eine membranartige oder balgartige Ausbildung des Wandelements 10 bei entsprechender Flexibilität, Beweglichkeit und/oder Verschieblichkeit in Betracht.

Vorzugsweise ist das therapeutische Mittel 3 nur in dem ersten Raumabschnitt 11 eingefüllt. Im zweiten Raumabschnitt 12 ist vorzugsweise ein anderes Mittel, hier als Kompensationsmittel 13 bezeichnet, enthalten.

Insbesondere sind die Durchlaßöffnungen 4 im Bereich der Enden, insbesondere über den gesamten Querschnitt, eines den Aufnahme-  
35 raum 2 bildenden, hohlzylindrischen Grundkörpers 14 ausgebildet. Weiter sind den Durchlaßöffnungen 4 insbesondere zum Schutz der eingesetzten Durchlaßelemente 5 vor äußeren mechanischen Einwirkungen Schutzabdeckungen 15 zugeordnet.

Insbesondere ist im Bereich jeder Durchlaßöffnung 4 eine ringförmige Schulter 16 gebildet, an die sich ein Abschnitt 17 mit vergrößertem Innendurchmesser vom Grundkörper 14 zur Aufnahme des mindestens einen Durchlaßelements 5 und zugeordneter Halteelemente 8, Abstandhalter 9 und dergleichen anschließt. Die zugeordnete Schutzabdeckung 15 weist einen zylindrischen Ansatz 18 auf, der im Preßsitz in den Abschnitt 17 einsteckbar ist.

Die Schutzabdeckung 15 weist Durchgangsöffnungen 19 auf, die im Vergleich zu den Poren 6 einen großen Durchmesser aufweisen, so daß eine zumindest im wesentlichen ungestörte Strömung durch die Schutzabdeckung 15 hindurch möglich ist.

Das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens ein Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3 kann dann durch das mindestens eine Durchlaßelement 5, hier durch die beiden Durchlaßelemente 5 der mit dem ersten Raumabschnitt 11 in Verbindung stehenden, ersten Durchlaßöffnung 4 hindurch diffundieren und in den das Implantat 1 umgebenden, nicht dargestellten Körper durch die Durchgangsöffnungen 19 hindurch austreten. Die beiden Durchlaßelemente 5 der ersten Durchlaßöffnung 4 weisen hierzu Poren 6 auf, deren Porengröße und/oder deren Porenwandung 7 derart ausgebildet ist bzw. sind, daß zumindest im wesentlichen lediglich eine Diffusion des therapeutischen Mittels 3 oder des gewünschten Wirkstoffs des therapeutischen Mittels 3 durch die Durchlaßelemente 5 hindurch aus dem ersten Raumabschnitt 11 des Aufnahmeraums 2 heraus auftritt.

Um die vorgenannte, vorzugsweise selektive Diffusion zu erreichen, ist die Größe der Poren 6 entsprechend angepaßt und/oder ist die Porenwandung 7 mittels in Fig. 2 angedeuteter Wechselwirkungspartner 20 entsprechend chemisch modifiziert. Die Wechselwirkungspartner 20 sind vorzugsweise auf der Porenwandung 7 zumindest bereichsweise fixiert und bewirken beispielsweise eine hydrophobe oder hydrophile Eigenschaft der Poren 6 oder wirken als funktionelle Gruppen, um vorzugsweise nur einen selektiven Durchtritt durch die Durchlaßelemente 5 zu ermöglichen, also im wesentlichen die Wirkung einer semipermeablen Membran zu erreichen. Als funktionelle Gruppen



kommen beispielsweise Amin-, Mercapto-, Carboxy-, Hydroxygruppen und/oder organisch modifizierte Silane in Betracht.

5 Um die Verringerung des Volumens des therapeutischen Mittels 3 bei fortschreitender Abgabe des therapeutischen Mittels 3 bzw. mindestens eines Wirkstoffs des therapeutischen Mittels 3 zu kompensieren, ist das Durchlaßelement 5 der zweiten Durchlaßöffnung 4, die mit dem zweiten Raumabschnitt 12 des Aufnahmeraums 2 in Verbindung steht, derart ausgebildet, daß  
10 wenigstens ein Stoff, beispielsweise Wasser, aus dem nicht dargestellten, das Implantat 1 umgebenden Körper durch das Durchlaßelement 5 in den zweiten Raumabschnitt 12 eindringen und sich ggf. mit dem optional vorgesehenen Kompensationsmittel 13, beispielsweise Kochsalzlösung, vermischen kann. Je nach Ausbildung des Durchlaßelementes 5 der zweiten Durchlaßöffnung 4 kann der genannte Eindringprozeß auch ohne das Kompensationsmittel 13  
15 ablaufen. In jedem Fall verhindert das hier verschieblich ausgebildete Wandelement 10 dabei eine ungewollte Verdünnung des therapeutischen Mittels 3 und wird entsprechend der Volumenveränderung in den Raumabschnitten 11 und 12 verschoben.

20 Aus dem Vorgenannten ergibt sich, daß bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel quasi eine doppelte Osmose erfolgt, einerseits tritt das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens ein Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3 aus dem Aufnahmeraum 2 aus und andererseits tritt ein geeigneter Stoff in den Aufnahmeraum 2 durch die zweite Durchlaßöffnung 4 bzw. das dieser zugeordnete Durchlaßelement 5 in den Aufnahmeraum 2 ein.  
25

Aus dem Vorgenannten ergibt sich weiter, daß zumindest im wesentlichen lediglich eine Diffusion eines geeigneten Stoffes aus dem nicht dargestellten, das Implantat 1 umgebenden Körper in den zweiten Raumabschnitt 12 vorgesehen ist. Insbesondere ist daher das Durchlaßelement 5 auf dieser Eintrittsseite (linke Seite in Fig. 1) gegenüber dem mindestens einen Durchlaßelement 5 auf der Austrittsseite (rechte Seite in Fig. 1) unterschiedlich – insbesondere hinsichtlich Porengröße, Porendichte und/oder chemischer Modifizierung der Porenwandungen 7 – ausgebildet.  
30  
35

Bei Bedarf kann das Implantat 1 ein Septum 21, wie in Fig. 1 angedeutet, aufweisen. Das Septum 21 kann einem anfänglichen Einfüllen und/oder Nachfüllen des therapeutischen Mittels 3 oder des Kompensationsmittels 13 dienen. Gegebenenfalls können auch zwei oder mehr Septa 21 vorgesehen sein.

Bei dem Septum 21 handelt es sich um ein aus dem Stand der Technik bereits bekanntes Element, das eine Membran 22 aufweist, die von einer entsprechend angepaßten Kanüle zum Ein- bzw. Nachfüllen des Aufnahmeraums 2 durchstoßen werden kann und sich anschließend wieder selbsttätig dicht verschließt.

Ergänzend wird auf die DE 199 48 783 A1 verwiesen, deren gesamter Inhalt hiermit als ergänzende Offenbarung, insbesondere hinsichtlich eines bevorzugten Aufbaus des Implantats 1, der vorliegenden Erfindung genannt wird.

Ein wesentlicher Aspekt der vorliegenden Erfindung liegt nun darin, daß das therapeutische Mittel 3 mit insbesondere molekularen Hüllen 23 versehene Wirkstoffmoleküle 24 umfaßt. Insbesondere bilden diese Wirkstoffmoleküle 24 den primär relevanten Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3. Die Größe und/oder die Form, insbesondere der Durchmesser, der Hülle 23 ist an die Größe der Poren 6 zur Festlegung des Abgabeverhaltens angepaßt. Die Hülle 23 besteht zumindest im wesentlichen aus Tensid(en) 25.

Vorzugsweise umfaßt das therapeutische Mittel 3 eine wäßrige Lösung, wobei die Wirkstoffmoleküle 24 mit den Hüllen 23 Micellen 26 bilden. Die Micellen 26 sind vorzugsweise zumindest im wesentlichen kugelförmig ausgebildet.

Die Micellen 26 bzw. Hüllen 23 weisen vorzugsweise eine zumindest im wesentlichen einheitliche Größe und/oder Form auf.

Der kleinste, mittlere oder größte Durchmesser der Hüllen 23 beträgt – ohne Hydrathülle – zumindest im wesentlichen 2 bis 200 nm, vorzugsweise 4 bis 50 nm und besonders bevorzugt 5 bis 10 oder 20 nm.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsvariante beträgt die Größe der Micellen 26 mit Hydrathülle maximal ein  $1/5$ ,  $1/4$  oder  $1/3$  des Porendurchmessers.

5 Fig. 4 zeigt eine Ausführungsvariante des vorschlagsgemäßen Implants 1, wobei für gleiche oder ähnliche Teile und Komponenten die gleichen Bezugszeichen verwendet werden und sich die gleichen oder zumindest ähnliche Vorteile und Eigenschaften ergeben, auch wenn eine wiederholte Beschreibung aus Vereinfachungsgründen weggelassen ist. Insbesondere wird nach-  
10 folgend lediglich auf besondere Unterschiede eingegangen.

Das Implantat 1 weist im Aufnahmeraum 2 ein Feststoffreservoir 27 auf, das das therapeutische Mittel 3 abgibt bzw. aus dem sich das therapeutische Mittel 3 lösen oder bilden kann. Insbesondere besteht das Feststoffreservoir 27 aus  
15 Wirkstoffmolekülen 24 und vorzugsweise Tensid(en) 25.

Das Feststoffreservoir 27 wird insbesondere durch körpereigene Flüssigkeiten oder sonstige Flüssigkeiten im Aufnahmeraum 2 unter Bildung des therapeutischen Mittels 3 gelöst, so daß dann das therapeutische Mittel 3 bzw. Wirkstoffe durch das Durchlaßelement 5 bzw. die Durchlaßelemente 5 hindurch in gewünschter Weise, insbesondere wie oben beschrieben, austreten bzw. abgegeben werden kann bzw. können.  
20

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird das Feststoffreservoir 27 derart aufgelöst, daß aus den vorzugsweise als Feststoff vorliegenden Wirkstoffmolekülen 24 und Tensiden 25 die bereits beschriebenen Micellen 26 bzw. eine Lösung der Micellen 26 im Aufnahmeraum 2 gebildet wird.  
25

Das Feststoffreservoir 27 hat den Vorteil, daß über wesentlich längere Zeit hinweg eine zumindest im wesentlichen konstante Konzentration der Wirkstoffe bzw. der Micellen 26 oder sonstiger Stoffe im gelösten Zustand im Aufnahmeraum 2 aufrecht erhalten werden kann, so daß eine wesentliche längere Abgabezeit und/oder eine wesentlich konstantere Abgaberate als bei ausschließlich flüssiger Füllung des Aufnahmeraums 2 erreichbar ist bzw. sind.  
30  
35

Anstelle oder zusätzlich zu den Tensiden 25 kann das Feststoffreservoir 27 auch sonstige geeignete chemische Stoffe, die insbesondere eine gewünschte, vorzugsweise gleichmäßige Lösung der Wirkstoffmoleküle 24 bzw. sonstiger Wirkstoffe unterstützen bzw. bewirken, enthalten bzw. umfassen.

5

Die Hüllen 23 bzw. Micellen 26 können je nach den Umgebungsbedingungen und/oder den verwendeten Wirkstoffmolekülen 24 und Tensiden 25 verhältnismäßig dynamisch, insbesondere hinsichtlich ihrer Form, Anzahl der assoziierten Moleküle 24 bzw. Tenside 25 und/oder Austausch der assoziierten Moleküle 24 bzw. Tenside 25, sein.

10

Die vorzugsweise zumindest im wesentlichen kugelförmigen Hüllen 23 bzw. Micellen 26 können sich beim Durchgang durch die Poren 6 ggf. auch länglich verformen und/oder andere Aggregationszustände, beispielsweise mit niedrigeren Aggregationszahlen, eingehen. Nichtsdestotrotz bewirken die Hüllen 23 bzw. bewirkt die Micellbildung, daß der Durchmesser der Poren 6 einen wesentlichen, insbesondere den bestimmenden Faktor für die Diffusionsgeschwindigkeit des therapeutischen Mittels 3 durch die Poren 6 und damit für die Abgaberate darstellt. Das Abgabeverhalten wird also beeinflusst, insbesondere dadurch – zumindest im wesentlichen – festlegt.

15

20

Als Tensid 25 kommt beispielsweise SDS (Natrium-Dodecyl-Sulfat) in Betracht. Insbesondere wird das Tensid 25 in Abhängigkeit von bzw. passend zu den Wirkstoffmolekülen 24 ausgewählt.

25

Die Aggregationszahl der Micellen 26 beträgt vorzugsweise mindestens 10, insbesondere mindestens 50, vorzugsweise mindestens 100 und ganz besonders bevorzugt etwa 150 oder mehr. Entsprechend beträgt das Mol-Verhältnis der Wirkstoffmoleküle 24 zu den Tensiden 25, insbesondere im Feststoffreservoir 27, mindestens 1:10, insbesondere mindestens 1:50, vorzugsweise mindestens 1:100 und ganz besonders bevorzugt etwa 1:150 oder (ggf. wesentlich) mehr.

30

Gemäß einer nicht dargestellten Ausführungsvariante kann zur Verbesserung der Löslichkeit des Feststoffreservoirs 27 und/oder zur Verminderung von Konzentrationsgefällen ein loser Mischkörper im Aufnahmeraum 2 angeord-

35

net sein, der eine wesentlich größere oder geringere Dichte als das therapeutische Mittel 3 im Aufnahmeraum 2 aufweist und sich dementsprechend bei Bewegungen des Implantats 1 im Aufnahmeraum 2 bewegt. Bedarfsweise könne auch mehrere, beispielsweise kugelartige Mischkörper, beispielsweise Glas- oder Keramikugeln, im Aufnahmeraum 2 vorgesehen sein, um das lösen und/oder Durchmischen zu verbessern.

Das Diagramm gemäß Fig. 5 veranschaulicht die Ergebnisse eines Versuchs. Die abgegebene Gesamtmasse an Wirkstoff bzw. Wirkstoffmolekülen 24 ist über die Versuchszeit dargestellt. Es wurde Kristallviolett als Wirkstoff bzw. für die Wirkstoffmoleküle 24 und SDS als Tensid 25 in einem Feststoffreservoir 27 eingesetzt. Das Mol-Verhältnis von Kristallviolett zu SDS betrug etwa 1:150. Es wurde ein länglicher Aufnahmekörper, im wesentlichen entsprechend den in den Fig. 1 und 4 dargestellten Implantaten 1, verwendet, jedoch mit nur einem Durchlaßelement 5.

Um Konzentrationsgefälle im Aufnahmeraum 2 zu minimieren bzw. die Abgabe zu vergleichsmäßigen, wurde der Probe- bzw. Aufnahmekörper während des Versuchs bewegt, insbesondere gewiegt.

Das Diagramm gemäß Fig. 5 zeigt, daß die Abgaberaten von den Porendurchmessern (200 nm, 50 nm, 20 nm) verschiedener Durchlaßelemente 5 deutlich abhängigen und entsprechend variieren. Bei Kontrollversuchen mit reinem Kristallviolett – also ohne Zusatz von Tensiden 25 – ergab sich eine Abhängigkeit vom Porendurchmesser hingegen nicht. Folglich führen die Hüllen 23 bzw. führt die Micellbildung zu der gewünschten Abhängigkeit der Abgaberate vom Porendurchmesser und damit zu deren maßgeblichen Beeinflussung bzw. Festlegung.

Es ist anzumerken, daß die vorliegende erfindungsgemäße Umhüllung bzw. die Bildung von Micellen 26 nicht nur auf die Anwendung bei Implantaten 1 beschränkt ist, sondern vielmehr generell bei beliebigen Diffusionsvorgängen durch Poren 6, insbesondere allgemein zur Dosierung von Wirkstoffen bzw. Wirkstoffmolekülen 24, einsetzbar ist.

**Patentansprüche:**

1. Implantat (1) mit einem Aufnahmeraum (2), einem darin aufgenommenen  
therapeutischen Mittel (3) und einem Durchlaßelement (5), wobei das Durch-  
laßelement (5) Poren (6) aufweist, durch die das therapeutische Mittel (3) den  
Aufnahmeraum (2) verlassen und vom Implantat (1) abgegeben werden kann,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
daß das therapeutische Mittel (3) mit einer molekularen Hülle (23) versehene  
Wirkstoffmoleküle (24) zur Beeinflussung des Abgabeverhaltens aufweist  
oder bildet.
2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Hülle (23)  
zumindest im wesentlichen aus Tensiden (25) besteht.
3. Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das the-  
rapeutische Mittel (3) eine wäßrige Lösung umfaßt.
4. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß die Wirkstoffmoleküle (24) mit den Hüllen (23) insbesondere  
zumindest im wesentlichen kugelförmige Micellen (26) bilden.
5. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß die Größe und/oder der Durchmesser der Hüllen (23) an die  
Größe der Poren (6) zur Festlegung des Abgabeverhaltens angepaßt ist.
6. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß der kleinste, mittlere oder größte Durchmesser der Hüllen (23)  
ohne Hydrathülle zumindest im wesentlichen 2 bis 200 nm, vorzugsweise 4  
bis 50 nm und besonders bevorzugt 5 bis 20 nm, beträgt.
7. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß die Hüllen (23) eine zumindest im wesentlichen einheitliche  
Größe aufweisen.

8. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Größe der Hüllen (23) bzw. Micellen (26) mit Hydrathülle maximal  $\frac{1}{5}$ ,  $\frac{1}{4}$  oder  $\frac{1}{3}$  der Porendurchmesser beträgt.
- 5 9. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Durchlaßelement (5) als ein Diffusionselement mit offenen Poren (6) mit einer Porengröße und/oder Porenwandung (7) ausgebildet ist, die zumindest im wesentlichen nur eine Diffusion der umhüllten Wirkstoffmoleküle (24) durch das Diffusionselement gestattet, ohne eine freie Strömung durch das Durchlaßelement (5) zu ermöglichen.
- 10 10. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Durchlaßelement (5) offene Poren (6) mit Porenwandungen (7) aufweist, die zumindest bereichsweise chemisch modifiziert sind, um mit den umhüllten Wirkstoffmolekülen (24) hinsichtlich des Durchtritts durch das Durchlaßelement (5) zuwechselwirken.
- 15 11. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zur chemischen Modifizierung die Porenwandungen (7) zumindest bereichsweise hydrophil oder hydrophob ausgebildet und/oder zumindest bereichsweise mit funktionellen Gruppen, wie Amin-, Mercapto-, Carboxy- und/oder Hydroxygruppen, und/oder organisch modifizierten Silanen, versehen sind.
- 20 12. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Durchlaßelement (5) membranartig oder folienartig ausgebildet ist.
- 25 13. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Durchlaßelement (5) zumindest im wesentlichen aus Keramik bzw. zumindest im wesentlichen aus vorzugsweise durch Anodisieren hergestelltem Aluminium-, Magnesium-, Tantal-, Eisen-, Wolfram- und/ oder Titanoxid besteht.
- 30 14. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Durchlaßelement (5) im wesentlichen gleichmäßig dick aus-

gebildet ist und/oder eine Dicke von maximal 50 µm, insbesondere maximal 5 µm, aufweist.

5 15. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Porendurchmesser im Mittel weniger als 500 nm, vorzugsweise weniger als 250 nm, insbesondere 250 bis 20 nm, beträgt.

10 16. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) insbesondere im Aufnahmeraum (2) ein die Wirkstoffmoleküle (24) und vorzugsweise Tensid(e) (25) enthaltendes Feststoffreservoir (27) aufweist.

15 17. Implantat nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffmoleküle (24) im Aufnahmeraum (2) oder bei der Abgabe, vorzugsweise unter Bildung von Micellen (26), lösbar sind.

20 18. Implantat nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Mol-Verhältnis der Wirkstoffmoleküle (24) zu den Tensiden (25) im Feststoffreservoir (27) mindestens 1:50, vorzugsweise mindestens 1:100 und insbesondere mindestens 1:150, beträgt.

25 19. Therapeutisches Mittel (3), insbesondere zur Freisetzung durch ein Implantat (1) der Poren (6),  
**dadurch gekennzeichnet,**

daß das therapeutische Mittel (3) mit molekularen Hüllen (23) aus Tensiden (25) versehene Wirkstoffmoleküle (24) aufweist oder bildet.

30 20. Therapeutisches Mittel nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das therapeutische Mittel (3) eine wässrige Lösung ist.

35 21. Therapeutisches Mittel nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das therapeutische Mittel (3) als Feststoff vorliegt, der insbesondere unter Bildung von Micellen (26) lösbar ist.

22. Therapeutisches Mittel nach einem der Ansprüche 19 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß der kleinste, mittlere oder größte Durchmesser der Hüllen



(23) ohne Hydrathülle zumindest im wesentlichen 2 bis 200 nm, vorzugsweise 4 bis 50 nm und besonders bevorzugt 5 bis 20 nm beträgt.

5 23. Therapeutisches Mittel nach einem der Ansprüche 19 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Hüllen (23) zumindest im wesentlichen einheitlich groß sind.

10 24. Therapeutisches Mittel nach einem der Ansprüche 19 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffmoleküle (24) mit den Tensiden (25) insbesondere zumindest im wesentlichen kugelförmige Micellen (26) bilden.

15 25. Verwendung von aus Tensiden (25) und Wirkstoffmolekülen (24) gebildeten Micellen (26) zur Modifikation des Diffusionsverhaltens der Wirkstoffmoleküle (24), insbesondere bei der Freisetzung durch ein Implantat (1) bzw. Poren (6), wobei die Wirkstoffmoleküle (24) von den Tensiden (25) umhüllt werden.

20 26. Verwendung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß der kleinste, mittlere oder größte Durchmesser der Micellen (26) ohne Hydrathülle zumindest im wesentlichen 2 bis 200 nm, vorzugsweise 4 bis 50 nm und besonders bevorzugt 5 bis 20 nm beträgt.

25 27. Verwendung nach Anspruch 25 oder 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Micellen (26) zumindest im wesentlichen einheitlich groß sind.

28. Micelle (26), umfassend mindestens ein Wirkstoffmolekül (24), das von einer aus Tensid(en) (25) gebildeten Hülle (23) umgeben ist.

30 29. Micelle nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß der kleinste, mittlere oder größte Durchmesser der Micellen (26) ohne Hydrathülle zumindest im wesentlichen 2 bis 200 nm, vorzugsweise 4 bis 50 nm und besonders bevorzugt 5 bis 20 nm beträgt.

35 30. Micelle nach Anspruch 28 oder 29, dadurch gekennzeichnet, daß die Micellen (26) zumindest im wesentlichen einheitlich groß sind.

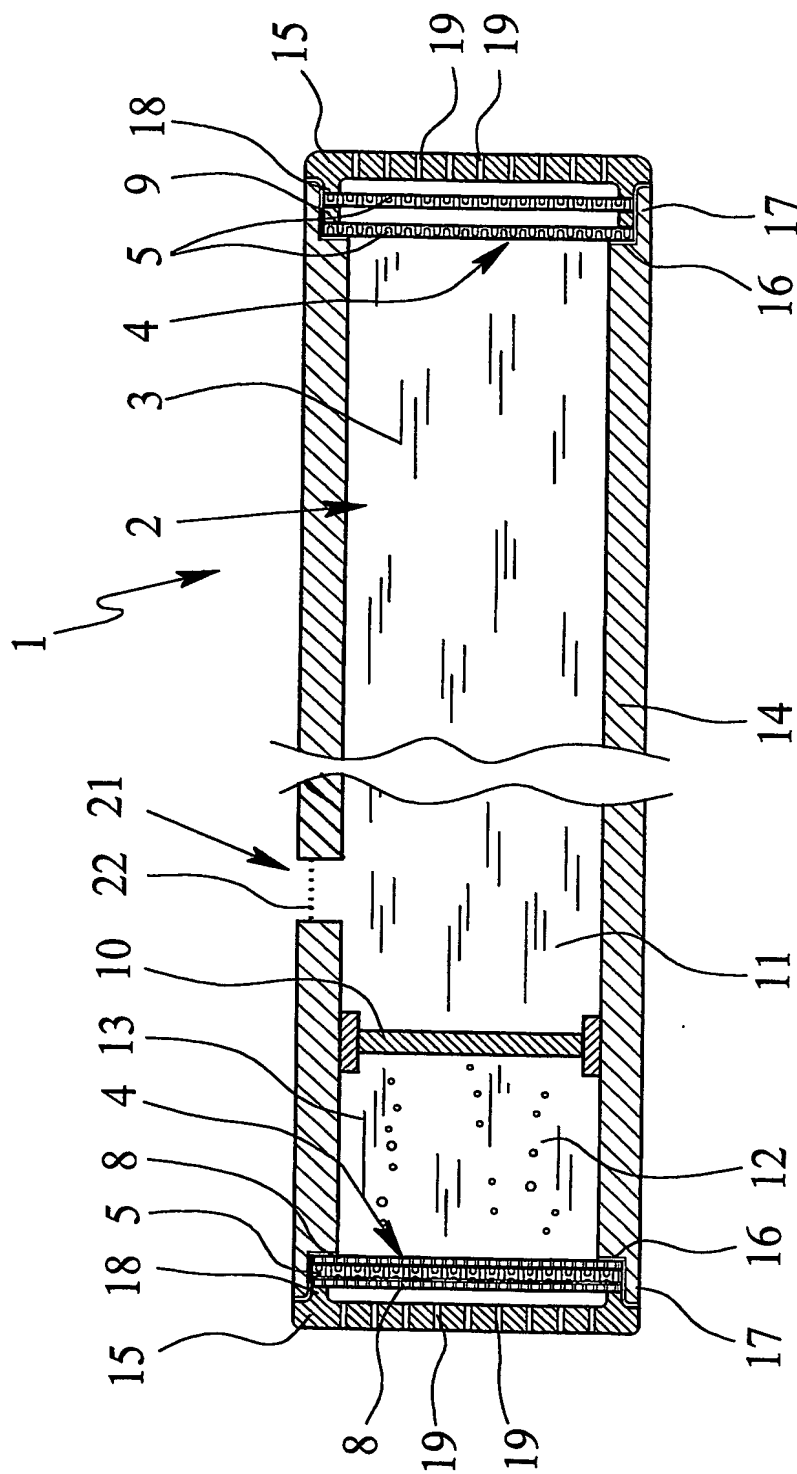


Fig. 1

2/5

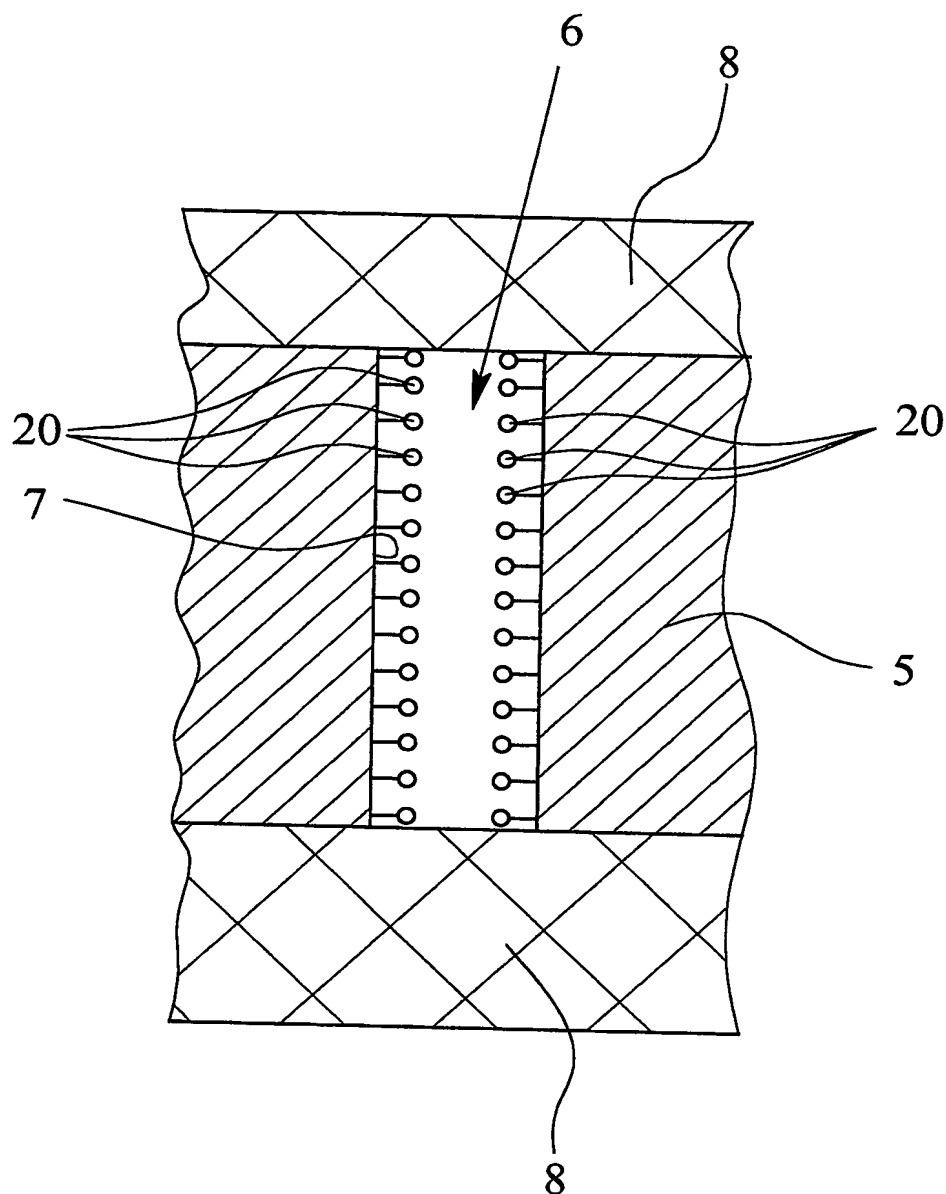


Fig. 2

3/5

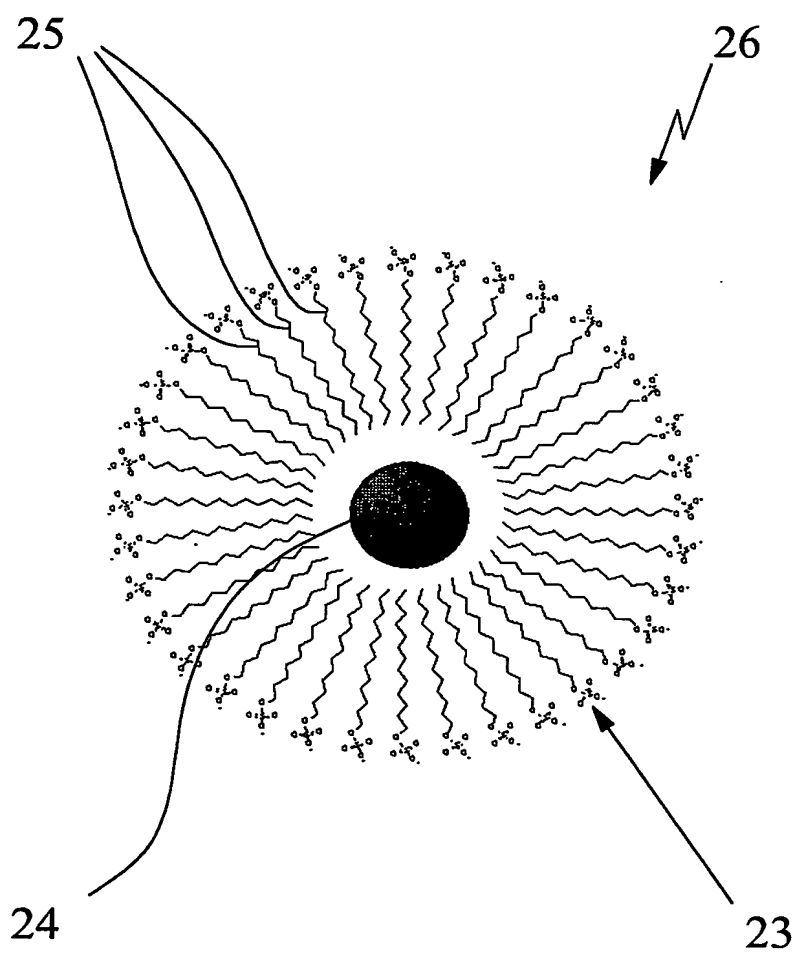


Fig. 3



5/5

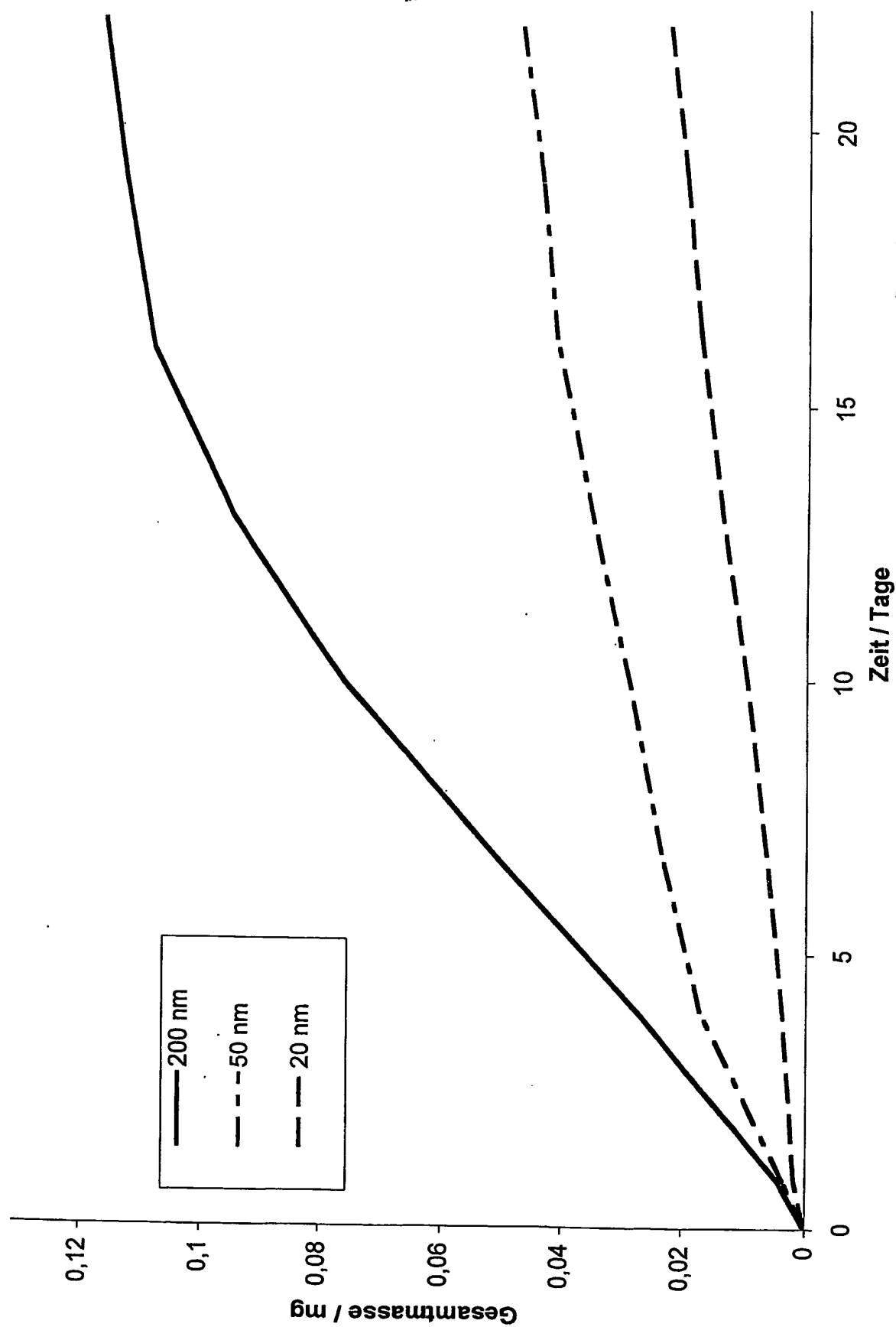


Fig. 5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 03/10566

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/00 A61K9/107 A61K9/51

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 48660 A (ALCOVE SURFACES) 24 August 2000 (2000-08-24) cited in the application claims ---	1-18
A	EP 0 875 218 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEMS) 4 November 1998 (1998-11-04) cited in the application claims column 6, line 4 - line 36 ---	1-18
A	WO 99 38898 A (VIRSOL) 5 August 1999 (1999-08-05) claims examples 7-13C ---	16-30
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 January 2004

Date of mailing of the international search report

19/01/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/10566

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 373 867 A (ALZA) 20 June 1990 (1990-06-20) claims examples	16-30
A	WO 99 24490 A (RUTGERS) 20 May 1999 (1999-05-20) claims page 3, line 15 - line 17 page 8, line 23 - line 27	16-30
A	US 4 146 499 A (H.L.ROSANO) 27 March 1979 (1979-03-27) claims column 1, line 20 - line 27 column 2, line 35 - line 58 column 4, line 63 - column 5, line 3	19-30
A,P	WO 03 028700 A (SOLUBEST) 10 April 2003 (2003-04-10) claims	19-30



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/10566

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0048660	A	24-08-2000	DE 19910188 A1	11-05-2000
			DE 19948783 A1	24-08-2000
			AT 227597 T	15-11-2002
			AT 230620 T	15-01-2003
			AU 759091 B2	03-04-2003
			AU 1378200 A	22-05-2000
			AU 761882 B2	12-06-2003
			AU 3156100 A	04-09-2000
			BG 105484 A	31-01-2002
			BR 0008322 A	29-01-2002
			BR 9914954 A	06-11-2001
			CA 2346857 A1	11-05-2000
			CA 2371800 A1	24-08-2000
			CN 1339976 T	13-03-2002
			CN 1325315 T	05-12-2001
			CZ 20011455 A3	12-09-2001
			DE 29924161 U1	28-02-2002
			DE 50000750 D1	19-12-2002
			DE 59903995 D1	13-02-2003
			DK 1150738 T3	30-12-2002
			DK 1124594 T3	24-02-2003
			EA 3260 B1	27-02-2003
			EE 200100241 A	15-08-2002
			EE 200100435 A	16-12-2002
			WO 0048660 A1	24-08-2000
			WO 0025841 A1	11-05-2000
			EP 1150738 A1	07-11-2001
			EP 1124594 A1	22-08-2001
			ES 2183788 T3	01-04-2003
			ES 2189535 T3	01-07-2003
			HU 0103759 A2	28-02-2002
			JP 2003517853 T	03-06-2003
			JP 2002537029 T	05-11-2002
			NO 20012115 A	01-06-2001
			NO 20013917 A	10-08-2001
			NZ 511190 A	29-08-2003
			NZ 513364 A	31-10-2003
			PL 348746 A1	03-06-2002
			PL 350562 A1	16-12-2002
			PT 1150738 T	31-03-2003
			PT 1124594 T	30-04-2003
			SK 5592001 A3	03-12-2001
			TR 200101138 T2	21-09-2001
			TR 200102384 T2	21-01-2002
			ZA 200106523 A	08-11-2002
EP 875218	A	04-11-1998	US 5843172 A	01-12-1998
			CA 2235031 A1	15-10-1998
			EP 0875218 A2	04-11-1998
			JP 10295823 A	10-11-1998
WO 9938898	A	05-08-1999	FR 2774096 A1	30-07-1999
			AT 253602 T	15-11-2003
			AU 744995 B2	07-03-2002
			AU 2168899 A	16-08-1999
			BR 9908537 A	28-11-2000
			CA 2318828 A1	05-08-1999
			CN 1114633 B	16-07-2003

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 03/10566

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WD 9938898	A	DE 69912578 D1	11-12-2003
		EP 1051436 A1	15-11-2000
		WO 9938898 A1	05-08-1999
		HU 0100238 A2	28-06-2001
		JP 2002501953 T	22-01-2002
		NO 20003873 A	28-07-2000
		NZ 505946 A	20-12-2002
		PL 341934 A1	07-05-2001
		SK 11042000 A3	09-04-2001
		ZA 9900721 A	29-07-1999
EP 373867	A	20-06-1990	
		US 5034229 A	23-07-1991
		AT 96337 T	15-11-1993
		AU 633514 B2	04-02-1993
		AU 4247889 A	21-06-1990
		CA 1331328 C	09-08-1994
		DE 68910290 D1	02-12-1993
		DE 68910290 T2	17-02-1994
		DK 624589 A	14-06-1990
		EP 0373867 A1	20-06-1990
		ES 2045474 T3	16-01-1994
		IE 62142 B1	14-12-1994
		JP 2184619 A	19-07-1990
		JP 2532692 B2	11-09-1996
		KR 132212 B1	11-04-1998
		NO 894810 A ,B,	14-06-1990
		NZ 230872 A	25-09-1991
		US 5630808 A	20-05-1997
		US 5728088 A	17-03-1998
		US 5174999 A	29-12-1992
		US 5057318 A	15-10-1991
		US 5037420 A	06-08-1991
		US 5110596 A	05-05-1992
		US 5135523 A	04-08-1992
		US 5059423 A	22-10-1991
		US 5714160 A	03-02-1998
		US 5320616 A	14-06-1994
		US 6180129 B1	30-01-2001
		US 5980509 A	09-11-1999
		ZA 8907706 A	25-07-1990
WO 9924490	A	20-05-1999	
		AU 740380 B2	01-11-2001
		AU 1386999 A	31-05-1999
		AU 737151 B2	09-08-2001
		AU 1519999 A	31-05-1999
		AU 729552 B2	01-02-2001
		AU 6173598 A	08-09-1998
		CA 2308520 A1	20-05-1999
		CA 2308721 A1	20-05-1999
		EP 0961801 A1	08-12-1999
		EP 1028991 A1	23-08-2000
		EP 1036057 A1	20-09-2000
		JP 2001514618 T	11-09-2001
		JP 2001522826 T	20-11-2001
		JP 2001522909 T	20-11-2001
		WO 9836013 A1	20-08-1998
		WO 9924490 A1	20-05-1999
		WO 9924391 A1	20-05-1999

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/10566

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9924490	A	US 6284862 B1	04-09-2001
		US 6602497 B1	05-08-2003
		US 6475477 B1	05-11-2002
US 4146499	A	27-03-1979	NONE
WO 03028700	A	10-04-2003	
		US 2003064924 A1	03-04-2003
		WO 03028700 A2	10-04-2003
		US 2003129239 A1	10-07-2003

# INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/10566

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/00 A61K9/107 A61K9/51

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 48660 A (ALCOVE SURFACES) 24. August 2000 (2000-08-24) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-18
A	EP 0 875 218 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEMS) 4. November 1998 (1998-11-04) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Spalte 6, Zeile 4 - Zeile 36	1-18
A	WO 99 38898 A (VIRSOL) 5. August 1999 (1999-08-05) Ansprüche Beispiele 7-13C	16-30
	---	
	---/---	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Januar 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

19/01/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, U

# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/10566

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 373 867 A (ALZA) 20. Juni 1990 (1990-06-20) Ansprüche Beispiele ----	16-30
A	WO 99 24490 A (RUTGERS) 20. Mai 1999 (1999-05-20) Ansprüche Seite 3, Zeile 15 - Zeile 17 Seite 8, Zeile 23 - Zeile 27 ----	16-30
A	US 4 146 499 A (H.L.ROSANO) 27. März 1979 (1979-03-27) Ansprüche Spalte 1, Zeile 20 - Zeile 27 Spalte 2, Zeile 35 - Zeile 58 Spalte 4, Zeile 63 - Spalte 5, Zeile 3 ----	19-30
A, P	WO 03 028700 A (SOLUBEST) 10. April 2003 (2003-04-10) Ansprüche -----	19-30

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/10566

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0048660 A	24-08-2000	DE 19910188 A1	11-05-2000
		DE 19948783 A1	24-08-2000
		AT 227597 T	15-11-2002
		AT 230620 T	15-01-2003
		AU 759091 B2	03-04-2003
		AU 1378200 A	22-05-2000
		AU 761882 B2	12-06-2003
		AU 3156100 A	04-09-2000
		BG 105484 A	31-01-2002
		BR 0008322 A	29-01-2002
		BR 9914954 A	06-11-2001
		CA 2346857 A1	11-05-2000
		CA 2371800 A1	24-08-2000
		CN 1339976 T	13-03-2002
		CN 1325315 T	05-12-2001
		CZ 20011455 A3	12-09-2001
		DE 29924161 U1	28-02-2002
		DE 50000750 D1	19-12-2002
		DE 59903995 D1	13-02-2003
		DK 1150738 T3	30-12-2002
		DK 1124594 T3	24-02-2003
		EA 3260 B1	27-02-2003
		EE 200100241 A	15-08-2002
		EE 200100435 A	16-12-2002
		WO 0048660 A1	24-08-2000
		WO 0025841 A1	11-05-2000
		EP 1150738 A1	07-11-2001
		EP 1124594 A1	22-08-2001
		ES 2183788 T3	01-04-2003
		ES 2189535 T3	01-07-2003
		HU 0103759 A2	28-02-2002
		JP 2003517853 T	03-06-2003
		JP 2002537029 T	05-11-2002
		NO 20012115 A	01-06-2001
		NO 20013917 A	10-08-2001
		NZ 511190 A	29-08-2003
		NZ 513364 A	31-10-2003
		PL 348746 A1	03-06-2002
		PL 350562 A1	16-12-2002
		PT 1150738 T	31-03-2003
		PT 1124594 T	30-04-2003
		SK 5592001 A3	03-12-2001
		TR 200101138 T2	21-09-2001
		TR 200102384 T2	21-01-2002
		ZA 200106523 A	08-11-2002
EP 875218 A	04-11-1998	US 5843172 A	01-12-1998
		CA 2235031 A1	15-10-1998
		EP 0875218 A2	04-11-1998
		JP 10295823 A	10-11-1998
WO 9938898 A	05-08-1999	FR 2774096 A1	30-07-1999
		AT 253602 T	15-11-2003
		AU 744995 B2	07-03-2002
		AU 2168899 A	16-08-1999
		BR 9908537 A	28-11-2000
		CA 2318828 A1	05-08-1999
		CN 1114633 B	16-07-2003

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/10566

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9938898	A	DE 69912578 D1	11-12-2003
		EP 1051436 A1	15-11-2000
		WO 9938898 A1	05-08-1999
		HU 0100238 A2	28-06-2001
		JP 2002501953 T	22-01-2002
		NO 20003873 A	28-07-2000
		NZ 505946 A	20-12-2002
		PL 341934 A1	07-05-2001
		SK 11042000 A3	09-04-2001
		ZA 9900721 A	29-07-1999
EP 373867	A 20-06-1990	US 5034229 A	23-07-1991
		AT 96337 T	15-11-1993
		AU 633514 B2	04-02-1993
		AU 4247889 A	21-06-1990
		CA 1331328 C	09-08-1994
		DE 68910290 D1	02-12-1993
		DE 68910290 T2	17-02-1994
		DK 624589 A	14-06-1990
		EP 0373867 A1	20-06-1990
		ES 2045474 T3	16-01-1994
		IE 62142 B1	14-12-1994
		JP 2184619 A	19-07-1990
		JP 2532692 B2	11-09-1996
		KR 132212 B1	11-04-1998
		NO 894810 A ,B,	14-06-1990
		NZ 230872 A	25-09-1991
		US 5630808 A	20-05-1997
		US 5728088 A	17-03-1998
		US 5174999 A	29-12-1992
		US 5057318 A	15-10-1991
		US 5037420 A	06-08-1991
		US 5110596 A	05-05-1992
		US 5135523 A	04-08-1992
		US 5059423 A	22-10-1991
		US 5714160 A	03-02-1998
		US 5320616 A	14-06-1994
		US 6180129 B1	30-01-2001
		US 5980509 A	09-11-1999
		ZA 8907706 A	25-07-1990
WO 9924490	A 20-05-1999	AU 740380 B2	01-11-2001
		AU 1386999 A	31-05-1999
		AU 737151 B2	09-08-2001
		AU 1519999 A	31-05-1999
		AU 729552 B2	01-02-2001
		AU 6173598 A	08-09-1998
		CA 2308520 A1	20-05-1999
		CA 2308721 A1	20-05-1999
		EP 0961801 A1	08-12-1999
		EP 1028991 A1	23-08-2000
		EP 1036057 A1	20-09-2000
		JP 2001514618 T	11-09-2001
		JP 2001522826 T	20-11-2001
		JP 2001522909 T	20-11-2001
		WO 9836013 A1	20-08-1998
		WO 9924490 A1	20-05-1999
		WO 9924391 A1	20-05-1999

# INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/10566

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9924490 A		US 6284862 B1	04-09-2001
		US 6602497 B1	05-08-2003
		US 6475477 B1	05-11-2002
US 4146499 A	27-03-1979	KEINE	
WO 03028700 A	10-04-2003	US 2003064924 A1	03-04-2003
		WO 03028700 A2	10-04-2003
		US 2003129239 A1	10-07-2003